La glándula pineal

Damaso Cruz Talonia, Arturo Larrazolo López
Facultad de Medicina, UNAM.

La pineal (lat. pinea = piña) o epifisis cerebral (gr. epiphysis = excrecencia o apéndice) probablemente fue descubierta por Herófilo (325 - 280 A. de C.) hace varios siglos. Sin embargo, es en la presente centuria cuando empezamos a conocer su función[2].

Actualmente la epífisis cerebral es considerada una verdadera glándula de secreción interna. Sus secreciones parecen tener efectos en los sistemas nervioso y endócrino, aparato reproductor; así como en la división celular y otros eventos biológicos, lo que la sitúa en un plano de interés científico y clínico.

Desarrollo Embrionario

La pineal deriva de un diverticulo de la región posterior del tercer ventriculo cerebral

Alrededor de la séptima semana del desarrollo intrauterino (embriones de 12 mm de longitud coronilla-rabadilla) es posible identificar una o dos evaginaciones del neuroepitelio primitivo de la región posterior del diencéfalo. Esta evaginación es el comienzo de la formación de la glándula pineal.

La proliferación celular, que finaliza poco después del nacimiento, determina la estructura generalmente compacta de la pineal, excepto en su base donde persiste una cavidad comunicada con el tercer ventrículo denominada receso, tapizado por epitelio ependimario.

Los pinealocitos derivan del neoroepitelio primitivo. Otras células tienen su origen en las crestas neurales y en el mesenquima.

Los pinealoblastos son células derivadas del neuroepitelio primitivo, ellos son la forma germinativa de los pinealocitos.

En la vida intrauterina (embriones de 30 mm C-R) los pinealoblastos exhiben procesos de diferenciación y maduración caracterizados por la bundancia de organelos, inclusiones y gránulos secretorios; recibiendo entonces el nombre de pinealocitos. Estos rasgos morfológicos que coinciden con el inicio de la invervación indican que la pineal es una glándula activa antes del nacimiento. Después de esto el crecimiento de la glándula depende del aumento de volumen de los pinealocitos [21 30].

Los astrocitos y oligodendrocitos derivan también del

neuroepitelio, los primeros son diferenciables a las 24 semas de la gestación.

Otras células (melanocitos, células de Schwann y neuronas ganglionares) tienen su origen en las crestas neurales.

El componente conectivo de la glándula pineal se origina del mesodermo. Este queda representado por la cápsula y sus extensiones (tabiques o septos), en ambos elementos se localizan fibroblastos, macrófagos, células cebadas, linfocitos y plasmocitos).

Estructura anatómica

La pineal se localiza en el espacio comprendido entre los hemisferios cerebrales y el cerebelo, en relación posteroinferior al cuerpo calloso.

La pineal es una estructura de forma cónica elongada con longitud de 5 a 10 mm y espesor de 3 a 6 mm, pesa alrededor de 150 mg.

En el ser humano es de tipo A, es decir, tiene un tallo corto quedando el resto del órgano restringido a la vecindad del tercer ventrículo, en la región intercomisural y entre los colículos superiores[38].

La tela coroidea del tercer ventrículo la separa del esplenio del cuerpo calloso. El tallo del órgano queda dividido en dos láminas por el receso; la lámina inferior se relaciona con la comisura posterior y la superior con la comisura habenular. Entre el cerebelo y la pineal se interpone la cisterna cerebelosa superior, ocupada por líquido cerebroespinal[15 30]. Fig. 1

La cápsula y los tabiques de la pineal son extensión de la piamadre

La cápsula conectiva de la glándula pineal es dada por la piamadre que, al proyectarse en el parénquima en forma de septos, establece su organización lobulillar. A través de estos elementos conectivos se distribuyen vasos sanguíneos y nervios.

Las arterias cerebrales posteriores aportan un importe flujo sanguineo a la pineal

La pineal recibe sangre arterial a través de 2 a 6 ramas de las arterias coroideas posteriores, derivadas de las arterias cerebrales posteriores.

Los vasos se distribuyen en la cápsula y en los tabiques conectivos formando finalmente una importante red de capilares fenestrados y continuos, carentes de barrera hematoencefálica. Los capilares intimamente relacionados con extensiones citoplásmicas de astrocitos y pinealocitos. Fig 2. Los capilares vierten la sangre en vénulas y éstas en venas que finalmente desembocan en la gran vena cerebral (de Galeno) que se continúa con el seno recto en la tienda del cerebelo, la sangre abandona el cráneo por las venas yugulares internas. El tejido pineal tiene un consumo de oxígeno equivalente al del tejido nervioso. El flujo sanguíneo en la pineal es mayor por la noche, se ha calculado en 4 ml por minuto y por gramo de tejido[15 30].

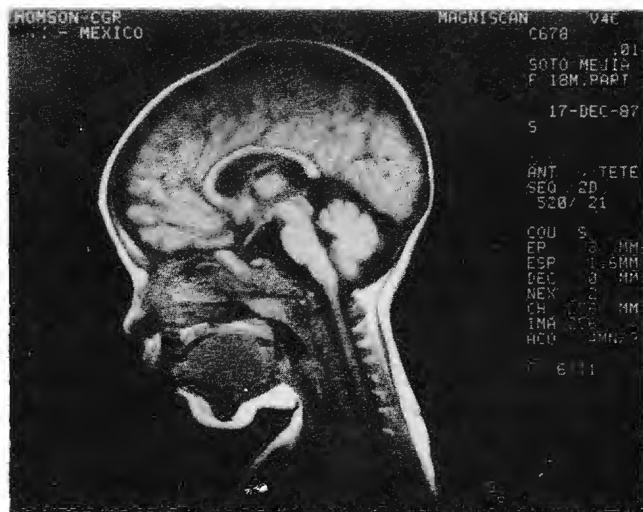


Fig. 1 Imagen en plano sagital de la cabeza de unb niño. Es posible observar la glándula pineal y otras estructuras de la línea media cerebral. Resonancia Nuclear Magnetica.

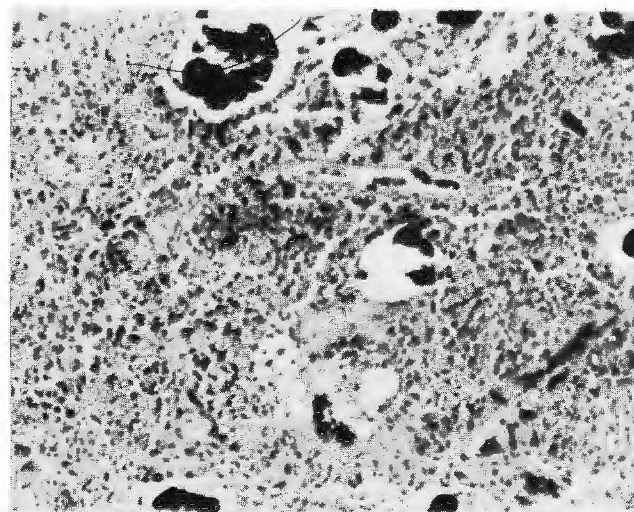


Fig. 2 Importante celularidad de la glándula pineal, a expensas de pinealocitos y astrocitos. Los tabiques conjuntivos delimitan a sus lobulillos y sostienen vasos y nervios. La organización lobulada de las calcificaciones le es característica.

La invervación vegetativa participa importantemente en la actividad secretora de la glandula.

En el ser humano y en otras especies se han identificado fibras y neuronas vegetativas en la pineal. Desde el núcleo salivatorio superior surgen axones que viajan por el séptimo nervio craneal (facial), originando el nervio petroso mayor que da fibras que establecen sinapsis con neuronas ganglionares yuxtapineales (ganglio coronario o de Pastori), cuyos axones postganglionares terminan en el espacio perivascular e influyen en el riego sanguíneo. Esta inervación parasimpática parece no afectar directamente la actividad secretora de pinealocito.

En las neuronas ganglionares de la retina surgen axones que se dirigen hacia el hipotálamo (tracto retino-hipotalámico), ellos hacen relevo en el núcleo supraquiasmático, un grupo de neuronas relacionadas con la actividad cíclica anual y diaria (circanual y circadiana). Los axones de las neuronas de este núcleo descienden por la formación reticular del tallo cerebral hasta la médula torácica espinal en la que establecen sinapsis con neuronas del asta intermedio lateral, las que a su vez se conectan con neuronas del ganglio cervical superior, de naturaleza simpática, las fibras postganglionares siguen el curso del plexo carotídeo interno y llegan al polo posterior de la pineal integrando dos nervios que al unirse dan origen al nervio coronario. Las fibras de este nervio terminan en la proximidad de capilares, astrocitos y pinealocitos, e intervienen en la regulación del flujo sanguíneo y de manera directa en la función secretora y metabólica del pinealocito[3 22 24 25 35].

En las fibras nerviosas de la pineal se ha detectado la presencia de neuropéptidos, Y y VIP, falta conocer su función[23].

Estructura microscopica y aspectos fisiológicos

Los pinealocitos son las células parenquimátosas de la pineal

Los pinealocitos o células principales de algunas especies (peces, anfibios y reptiles) poseen características de células fotorreceptoras, con estructura semejante a la de los conos y bastones de la retina. En el ser humano, como en otros mamíferos, tiene cualidades de una célula con función secretora[38].

El pinealocito tiene proyecciones citoplásmicas que terminan en forma dilatada entre las células y alrededor de los capilares. El núcleo de estas células es esférico u ovoide, con uno o varios nucléolos bien definidos, la cubierta nuclear tiene invaginaciones.

Los organitos más sobresalientes del pinealocito son el retículo endoplásmico granular, el aparato de Golgi, mitocondrias, microtúbulos, filamentos, centriolo, polirribosomas libres, lisosomas y cantidades variables de gránulos secretorios. Son frecuentes las inclusiones de lípidos y glucógeno. Una estructura llamativa, constituida por tres bandas electrodensas y rodeadas por vesículas claras, es frecuentemente encontrada en el citoplasma del pinealocito, particularmentecerca de la membrana celular en aquellas regiones en las que la célula se asocia a otros pinealocitos. Estas estructuras son denominadas cintas sinápticas.

Además de los contactos sinápticos entre los pinealocitos existen uniones adherentes y de hendidura. Se han identificado diferencias morfológicas entre los pinealocitos, los que tienen abundantes vesículas densas, tipo I y los tipo II que contienen material denso ocupando el interior del retículo endoplásmico granular. Estas subpoblaciones celulares pueden corresponder a distintos estadios funcionales[21].

Los pinealocitos son las células productoras de las secreciones de la pineal. Ciertos estímulos ambientales, particularmente los períodos de luz y obscuridad, influyen en el ritmo de secreción; la luz tiene un efecto inhibitorio[4 14 29].

Los astrocitos son parte del estroma de la Pineal

Los astrocitos predominantes en la pineal son de tipo fibrosos, su soma es ovoide y contiene un núclo pequeño. Con técnicas apropiadas (impregnación argéntica, inmunorreacción, etcetera) se distinguen sus proyecciones citoplásmicas distribuidas en el lobulillo glandular y formando una red en relación a los septos conectivos y los vasos sanguíneos.

En los astrocitos existen los organitos clásicos, destacando los filamentos distribuidos principalmente a lo largo de las proyecciones del citoplasma. Los astrocitos manifiestan positividad para la inmunorreacción contra la proteína fibrilar ácida glial y la proteína S 100, constituyentes de los filamentos[41].

Los datos disponibles sugieren que los astrocitos desempeñan funciones más importantes que la de dar sostén, pueden participar en la captación de serotonina, en la filtración selectiva de sustancias, regulación de electrolitos y eventos de cicatrización, tal como ocurren en otras regiones cerebrales.

En la pineal existen otros tipos célulares

Distribuidos en el tejido conectivo de la pineal existen linfocitos, células cebadas, macrófagos y células plasmáticas.

Los fibroblastos producen el material fibrilar colágeno y elástico y los proteoglicanos de ese tejido conectivo.

Envolviendo a las fibras nerviosas postganglionares se encuentran las células de Schwann y a los oligodendrocitos asociados a fibras nerviosas de origen central.

Los melanocitos, otro tipo celular identificado en la glándula, producen melanina (melanina profunda), cuya función no ha sido determinada.

La pineal se calcifica progresivamente con la edad

El depósito de sales de calcio ocurre en el seno del tejido conectivo, en zonas aparentemente específicas o puede iniciarse en el citoplasma del pinealocito, lo que conduce a la muerte de la célula y a la formación de los llamados acérvulos. La mineralización ocurre sobre una matriz de glucosamonoglicanos sulfatados, grupos índoles y lípidos, probablemente secretados por el propio pinealocito. En la medida en que las calcificaciones aumentan de volumen adquieren forma lobulada.

En la composición de los acérvulos (arena cerebral o corpora arenacea) no existen fibras de colágena como ocurre en otros órganos. En los acérvulos predominan los cristales de hidroxiapatita y pequeñas cantidades de estroncio, magnesio, azufre y cobre[19].

A pesar de la calcificación progresiva de la pineal, el ritmo de secreción persiste. En algunas especies, la calcificación es evitada por la interrupción anatómica o farmacológica de la vía simpática que inerva al órgano, lo que prueba que este proceso guarda relación con la actividad secretora de la pineal. Esta evidencia apoya la hipótesis propuesta originalmente por Lukaszyk y Reiter de que las neuroepifisinas (proteínas transportadoras intracelulares) intercambian la secreción por calcio, de esa manera la calcificación de la pineal sería un reflejo del grado de actividad secretora que la glándula ha tenido. Fig. 3.

Las terminaciones simpáticas influyen en la función secretora del pinealocito

Las fibras amielínicas postganglionares simpáticas, derivadas del ganglio cervical superior, terminan en forma dilatada y libre, cerca de los pinealocitos, donde

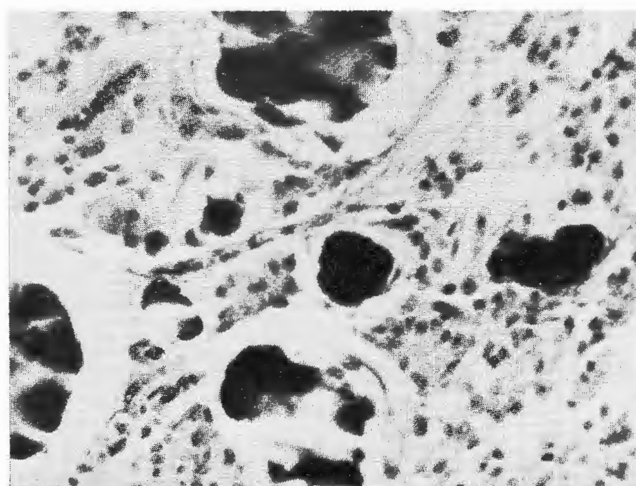


Fig. 3 La calcificación puede ser un indicador del grado de actividad secretora que ha tenido la pineal. Observamos acérvulos de diferentes tamaños, pinealocitos, tabiques conjuntivos y vasos.

liberan adrenalina que difunde en el intersticio hasta alcanzar los receptores beta adrenérgicos presentes en la membrana del pinealocito, ello promueve la formación de AMPc, la síntesis y activación de enzimas requeridas para la formación de melatonina y otros índoles a partir de triptofano, así como péptidos hormonales. Existen también receptores alfa adrenérgicos que al ser estimulados desencadenan la formación de prostaglandinas E2 y F, y éstas a su vez la generación de AMPc y la activación de la enzima N-acetiltransferasa, necesaria para la producción de melatonina, por lo que se considera que el receptor alfa tiene una acción potenciadora de la acción del receptor beta. En la regulación de la secreción del pinealocito participan también otros factores como: estrógenos, testosterona, prolactina, algunos índoles incluyendo a la propia melatonina, las pteridinas, GABA, taurina, 5-homocisteína y 5-adenosil-L-metionina.[9 10 11 17 24 25 35]

Los pinealocitos secretan diferentes indolaminas y peptidos hormonales.

El estudio endorinológico de la pineal comenzó con el descubrimiento de Mc Cord y Allen (1917) del efecto aclarante de un extracto de pineal de bovino sobre la piel de anfibio y se consolidó con el asilamiento y caracterización química de la melatonina por Lerner (1959-1960).

El pinealocito produce varias indolaminas a partir del aminoácido triptofano, de las cuales la melatonina (n-acetil -5- metoxitriptamina) es la más abundante, seguida del 5- metoxi indol 3-ácido acético, 5-metoxi triptofol y

de la 5-metoxitriptamina existente en poca cantidad[6]. La retina, el tubo digestivo, el hipotálamo y otras áreas cerebrales son fuentes de melatonina[37].

Dentro del pinealocito, el exceso de secreción es regulado por el proceso enzimático lisosómico denominado crinofagia. La melatonina tiene un peso molecular bajo (232 Da) que aunado a su solubilidad le permite cruzar la barrera hematoencefálica y placentaria, por lo que se distribuye en los líquidos corporales, alcanzando mayores concentraciones en el líquido cerebroespinal. En la sangre, alrededor del 70% se une a la albúmina y alcanza una concentración promedio de 20 a 50 pg/ml durante el día y de 80 a 100 pg/ml durante la noche.

La melatonina es transformada en el hígado a 6-hidroximelatonina, forma en la cual es eliminada por el riñón.

La melatonina tiene múltiples efectos, predominantemente inhibitorios, por ejemplo: al inhibir la polimerización de tubulina afecta la movilización de melanosomas en los melanocitos, con el consecuente aclaramiento de la piel, este efecto no es evidente en el ser humano. En el sistema endócrino inhibe la secreción de algunas hormonas reguladoras hipotalámicas y hormonas tróficas hipofisiarias y a través de esto o de manera directa inhibe glándulas como las suprarrenales, tiroides, páncreas y órganos reproductores. Interfiriendo la polimerización de la tubulina afecta otras funciones en las que participan los microtúbulos como: la mitosis, transporte axónico, movilización de melanosomas y probablemente de gránulos secretorios.

En el sistema nervioso, la melatonina disminuye la actividad electroencefalográfica, induce sueño, disminuye los reflejos corporales y la actividad locomotra[33 40].

En la pineal existen peptidos con acción hormonal.

La vasotocina es un péptido que se ha demostrado en diferentes regiones cerebrales además de la pineal. Tiene entre varios efectos el de "protector" contra las convulsiones provocadas experimentalmente con pentilentetrazol, aumentando el tiempo de aparición de las crisis y disminuyendo su duración[33].

A otro péptido, la arginina-vasotocina, se le ha atribuido la acción de promover el sueño, igual que a la melatonina. Su acción parece depender de efectos a nivel de la formación reticular mesencefálica[14].

En algunas especies, la bombesina pineal tiene relación con al regulación de la temperatura corporal[14 15 33].

El tripéptido triptofano-serina-lisina, aislado en la pineal tiene efectos antigonadotróficos, mientras que el nonapéptido (péptido inductor de sueño delta) modifica la actividad motora circadiana (de la rata) y reduce la actividad de la n-acetiltransferasa.

Los efectos de extractos de la pineal sobre la glándula tiroides apoyan la hipótesis sobre la existencia de una sustancia protéica que bloquea a la hormona reguladora de la hormona estimulante del tiroides. La inyección del estracto modifica la morfología de los folículos tiroideos y reduce los niveles plasmáticos de T3 y T4[7 36 39].

Existe la proposición de que la pineal elabora unas sustancias diferentes a la melatonina que disminuyen la actividad de la glándula suprarrenal; se han denominado factores 1 y 2.

Consideraciones clínico-patológicas
La melatonina podría emplearse como medicamento

Hasta ahora los resultados de las investigaciones sobre los efectos biológicos de la melatonina apoyan que esta hormona puede ser empleada con propósitos farmacológicos. Es evidente su acción inductora de sueño, posiblemente relacionada con el neurotransmisor serotonina o con los receptores benzodiazepínicos y su efecto tranquilizante[26 31]. En el primer caso, la melatonina ha sido usada experimentalmente en el tratamiento de insomnio y de otros trastornos del sueño. La melatonina tiene efectos benéficos ante movimientos musculares anormales por enfermedad o por acciones indeseables de ciertos medicamentos[12].

Existe determinada relación entre la pineal y el desarrollo y crecimiento de tumores. El promedio de vida de animales pinealectomizados, que recibieron transplante de células tumorales de sarcoma, fue menor que los no pinealectomizados. El número de metástasis y el tamaño de tumor fue mayor en los animales sin pineal. Resultados similares se han obtenido con melanoma, hepatoma, fibrosarcoma, etcétera. Estos datos apoyan la posibilidad de emplear a la melatonina, sola o combinada, en el tratamiento de los individuos con tumores; falta determinar las condiciones y los tumores ante los cuales pueda aportar beneficios[5 20 27].

La melatonina puede ayudar al control de ciertas crisis epilépticas, tal como lo demostraron ciertas investigaciones. La melatonina ejerce sus efectos con las diversas vías de administración (intraperitoneal, nasal, oral, intramuscular, intravenosa e intratecal), alcanza una amplia distribución corporal, carece de actividad de antígeno y se

requiere de dosis altas para alcanzar la dosis letal; todas éstas son cualidades que pueden sostener el proyecto de definir su uso farmacológico.

La pineal sufre cambios morfológicos (gliosis, cavitaciones) ante al existencia de esquizofrenia y cáncer; desconocemos su relación funcional.

Aunque raros, los tumores de la pineal son de interes biológico por las modalidades de diferenciación celular y clínico por su crecimiento silencioso y el compromiso vital.

La glándula puede ser afectad por crecimientos tumorales, éstos ocurren con mayor frecuencia en jóvenes[8]. El tumor provoca compresión del techo mesencefálico, del acueducto cerebral y del cerebelo. Las manifestaciones clínicas generalmente refereidas son: dolor de cabeza, resultado de la hipertensión intracraneana por hidrocefalia obstructiva, limitación en los movimientos verticales oculares y de convergencia que se controlan en los núcleos del techo mesencefálico.

Pueden ocurrir también alteraciones en el equilibrio, la coordinación de los movimientos de las extremidades y en la marcha, como consecuencia de la compresión cerebelosa.

Si el tumor es hipersecretor, el enfermo tendrá poco desarrollo de las características sexuales secundarias, por el contrario si se interrumpe la función secretora, puede ocurrir pubertad precoz.

Disponemos ahora de métodos de diagnóstico muy precisos que permiten el estudio detallado de la anatomía cerebral, como son la tomografía axial computarizada y la imagen por resonancia nuclear magnética.

Los tumores desarrollados en la región de la pineal son: germinomas, carcinomas embrionarios, coriocarcinomas, teratomas, pinealoblastomas, pineocitomas, etcétera[18 32 34].

Por lo general los tumores de la pineal son muy malignos, requieren extirparse para confirmar el diagnóstico y completar su tratamiento con radiaciones[13]. Fig. 4.



Fig. 4. Encéfalo con una neoplasia poco común por su tipo y tamaño. Se trató de un pineoblastoma dignosticado inicialmente por biopsia. (Cortesía del Dr. Juan L. Olvera Raviela).

Referencias

1. Antón Tay, F. and col. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. Life Sci 10: 841-850, 1971.
2. Ariens Kappers, J. Short history of pineal discovery and research. Prog Brain Res 52: 3-22, 1979.
3. Ariens Kappers, J. Survey of the innervation of the ephiphysis cerebri and the accesory pineal organs of vertebrates. Prog Brain Res 10: 87-153, 1965.
4. Axelrod, J. The pineal gland: A neurochemical transducer Science 184: 1341-1348, 1974.
5. Bartsch H. and Bartsch C. Effect of melatonin on experimental tumors under different photoperiods and times of administration. Journal Neural Transmission 52: 269-279, 1981.
6 Beck O. and col. Concentration of S-methoxyindoles in the human pineal gland. J Neural Transm 54: 111-117, 1982.
7. Briend H. and col. Evidence for a thyrotropin-releasing hormone inhibitor in the pineal gland. Endocrinology 107(6): 1791-1797, 1980.
8. Bruce A.D. and Allen C.J. Tumor Staging for pineal region tumors of childhood. Cancer 56: 1792-1794, 1985.
9. Cardinal P.D. and col. Further evidence of adrenergic control of translocation and intracelular levels of estrogen receptors in rat pineal gland. Endrocrinology 112(2): 492-498, 1983.
10. Cardinal, P.D. and Ritta, N.M. The role of prostaglandins in neuroendocrine functions: studies in the pineal gland and the hypothalamus. Prog Neuroendocrinol 36: 152-160, 1983.
11. Cardinal, P.D. and col. Neurohumoral control of the pineal gland. A model for the study of neuroendocrine integrative processes. Acta Physiol Latinoam 29: 291-304, 1979.
12. Cotzias, G.C. and col. Melatonin and abnormal movements induced by L-dopa in mice. Science, 173: 450-452, 1971.
13. Chapman, H.P. and Linggood, M.R. The management of pineal area tumors: A recent reappraisal. Cancer 46: 1253-1257, 1980.
14. Ebels, I. and Balemans, G.M. Physiological aspects of pineal functions in mammals. Physiol Rev 66(3): 581-605, 1986.
15. Erlich, S.S. and col. The pineal gland: Anatomy, Physiology and Clinical significance. J Neurosugery 63: 321-341, 1985.
16. Hajdu, I.S. and col. Degeneration of the pineal gland of patients with cancer. Cancer, 29 (3): 706-709, 1972.
17. Klein, C.D. and col. Postsynaptic a- adrenergic receptors potentiate the B-adrenergic stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. Neurobiol 80: 599-603, 1983.

18. Kaarsoon, H.M. and Rubinstein, J.L. The cytological differentiating potential of pineal parenchymal neoplasms (true pinealomas). A clinicopathological study of 28 tumours. Brain 102: 289-320, 1979.
19. Krstre, R. A combined scanning and transmission electron microscopic study and electron probe microanalysis of human pineal acervulli. Cell Tissue Res 174: 129-137, 1976.
20. Lapin, V. Pineal influence on tumor. Prog Brain Res. 52: 523-533; 1979.
21. Moller, M. The ultrastructure of the human fetal pineal gland I. Cell types and blood vessels. Cell Tissue Res 152: 13-30, 1974.
22. Moller, M. Presence of a pineal nerve (nervus pinealis) in the human fetus: A light and electron microscopical study of the innervation of the pineal gland. Brain Res 154: 1-12, 1978.
23. Moller, M. and col. The presence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)- like inmuno reactive nerve fibres and VIP-receptors in the pineal gland of the Mongolian Gerbil (Meriones Unguiculatus). An inmunohistochemical and receptor autoradiographic. Cell Tissue Res 241: 33-340, 1985.
24. Mollgaard, K. and Moller, M. On the innervation of the human fetal pineal gland. Brain Res 52: 428-432, 1973.
25. Moore, Y.R. Neural control of pineal function in mammals and birds. J Neural Transm Supp 11. 13: 47-58, 1978.
26. Miline, R. The role of the pineal gland in stress. J Neural Transm 47: 191-220, 1980.
27. Narita, T. and Kudo, H. Effect of melatonin on growth of melanoma BIG in atimic mouse. Cancer Res 45: 4175, 1985.
28. Nieto, D. La glande pineale et la schizophrenie. Psychologie Medicale 12(11): 2447-2451, 1980.
29. Pevet, P. Secretory process in the mammalian pinealocyte under natural and experimental conditions. Prog Brain Res 52: 149-104, 1979.
30. Reiter, J.R. The mammalian pineal gland: Structure and function. Am J Ant 162: 287-313, 1981.
31. Romijn, J.H. The pineal, a tranquillizing organ. Life Sciences 23: 2257-2274, 1978.
32. Rubinstein J.L. Cytogenesis and differentiation of pineal neoplasms. Hum Pathol 12(5):. 441-448, 1981.
33. Salin-Pascual, J.R. Aspectos neurobiológicos de la glándula pineal Salud Mental 7(1): 29-36, 1984.
34. Tapp, E. The histology and pathology of the human pineal gland. Prog Brain Res 52: 481-500, 1979.
35. Ueck, M. Innervation of the vertebrate pineal. Prog Brain Res 52: 45-88, 1979.
36. Vaughan, K.M. and col. Natural and synthetic analogues of melatonin and related compounds. II. Effects on plasma thyroid hormones and cholesterol levels in male Syrian Hamsters. Neural Transm 54 (4): 279-291, 1983.
37. Vivien-Roels, B. and col. Inmunohistochemical evidence for the presence of melatonin in the pineal gland, the retina and the harderian gland. Cell Tissue Res 217: 105-115; 1981.
38. Vollrath, I. Comparative morphology of the vertebrate pineal complex Prog Brain Res 52: 25-37, 1979.
39. Vriend, J. and Thliveres, A.J. Effects of pinealectomy and melatonin administration on thyroid follicles of blind Syrian hamsters. Anat Rec 211: 29-33, 1985.
40. Wurtman, J.R. and Avelrod, J. The pineal gland. Sci Am 213: 50-60, 1965.
41. Zang, Xu and col. Inmunocytochemstry of pineal astrocytes: species differences and functional implications. J Neuropathol Exp Neurol 44 (5): 486-495, 1985.